

Über lymphocytäre Infiltrate in Schilddrüsen-
Resektionspräparaten und ihre Beziehungen
zu klinischen Daten

(Eine vergleichende morphologisch-klinische Studie)

INAUGURAL
DISSERTATION

Hans-Jürgen Wember

1979

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen
Krankenhauses Frankfurt/Main-Hoechst

Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann

Über lymphocytäre Infiltrate in Schilddrüsen-
Resektionspräparaten und ihre Beziehungen zu
klinischen Daten

(Eine vergleichende morphologisch-klinische Studie)

I n a u g u r a l
D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

des

Fachbereiches Humanmedizin

der

Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt/Main

vorgelegt von

Hans-Jürgen Wember

aus Reutlingen

Frankfurt/Main 1979



Dekan: Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent: Prof. Dr. med. H. Zimmermann
1. Korreferent: Prof. Dr. med. W. Rotter
2. Korreferent: Prof. Dr. med. K. Usadel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.6.1979

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite	3
II.	Material und Methoden	Seite	6
III.	Ergebnisse	Seite	8
IV.	Diskussion	Seite	14
V.	Zusammenfassung	Seite	18
VI.	Literaturverzeichnis	Seite	20
VII.	Abbildungen	Seite	24
VIII.	Lebenslauf	Seite	27

I. Einleitung

Die wichtigsten entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse können wir wie folgt einteilen (WALTHARD, HAMPERL, FREYSCHMIDT):

1. akute (infektiöse, eitrige) Thyreoiditis
2. subakute Thyreoiditis (de Quervain)
3. chronische Thyreoiditis

a) eisenharte Struma Riedel

b) Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto

Diese Entzündungsformen sind auf Grund ihres spezifischen morphologischen Substrates mikroskopisch eindeutig gegeneinander abgrenzbar. Einige Autoren (REINLEIN und BERASTEGUI, FREYSCHMIDT) fassen diese Entzündungen unter dem Begriff der "diffusen Thyreoiditiden" zusammen. Bei der mikroskopischen Untersuchung von operativ gewonnenem Schilddrüsenresektionsmaterial und Autopsiematerial fallen jedoch häufig lymphocytäre und plasmazelluläre Infiltrate unterschiedlicher Ausdehnung und Anzahl auf. Die Beurteilung des Krankheitswertes dieser Infiltrate ist unterschiedlich. Starke Rundzellinfiltration wird als chronisch-unspezifische Thyreoiditis, chronisch-lymphocytäre Thyreoiditis (REINLEIN und BERASTEGUI), bei gleichzeitiger Knotenstruma als Strumitis (WALTHARD) bezeichnet oder als "fokale Thyreoiditis" der Gruppe der "diffusen Thyreoiditiden" gegenübergestellt (FREYSCHMIDT). Von WOOLNER, MC CONAHEY und BEAHRS wurden diese Infiltrate auch als Vorstufen einer lymphatischen Thyreoiditis Hashimoto angesehen und damit eine einheitliche Pathogenese für beide Entzündungsformen gefordert.

Die Thyreoiditis Hashimoto wird heute allgemein als Autoimmunkrankheit angesehen (ROTTER, WARNATZ, FEDERLIN). Die Existenz von humoralen Antikörpern gegen chemische Bestandteile des Schilddrüsengewebes ist bekannt und signifikante Titererhöhungen sind bei der



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550820_0016

Thyreoiditis Hashimoto nachgewiesen (WITEBSKY und Mitarbeiter, REINLEIN und BERAŠTEGUI). Das wichtigste Autoantigen ist das Thyreoglobulin (REINLEIN und BERAŠTEGUI, MÜLLER), wobei wir ein Kolloidantigen I und II (FEDERLIN) unterscheiden können, ferner finden sich ein mikrosomales Antigen, ein LATS-Antigen und Oberflächenantigene (FEDERLIN, FISCHER). Auch bei der chronisch-unspezifischen (lymphocytären) Thyreoiditis sind Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe nachgewiesen worden (REINLEIN und BERAŠTEGUI), jedoch liegen die Antikörpertiter niedriger und es finden sich nur selten Antikörper gegen das mikrosomale Antigen und das LATS-Antigen. (FEDERLIN). Autoimmunvorgänge werden ebenfalls bei der Pathogenese der Basedowstruma vermutet (DE GROOT und STANBURY, FEDERLIN). Es ist jedoch unklar, welcher immunpathologische Mechanismus in der Ätiologie die entscheidende Rolle spielt (WARNATZ). Die Vermutung, daß eine primäre Läsion des Schilddrüsenepithels zu einer Freisetzung von vorher "maskiertem" Thyreoglobulin in die Blutbahn führt (WITEBSKY und Mitarbeiter, REINLEIN und BERAŠTEGUI) und so der Autoaggressionsprozeß in Gang gesetzt wird, ist heute umstritten (ROTTER). Wahrscheinlich kommt es primär zu einer zellgebundenen Immunreaktion durch immunkompetente Lymphocyten, die sogenannten "verbotenen Klonen" oder mutierten Immunzellen entstammen (ROTTER, FEDERLIN, DE GROOT und STANBURY). Die Bildung von humoralen Antikörpern ist dann als Sekundärreaktion auf das zerstörte Parenchym anzusehen (ROTTER). Die Autoantikörper sind zum Teil nur als "Abräumproteine" ohne pathogene Bedeutung anzusehen (WARNATZ).

Für den zellgebundenen Autoimmunmechanismus spricht die familiäre Häufung, die auf eine genetische

Disposition hinweist (WARNATZ, ROTTER). Klinische Untersuchungen zeigen auch ein gehäuftes Auftreten von Thyreoiditis Hashimoto bei gleichzeitigen anderen Erkrankungen mit Autoimmunpathogenese, wie zum Beispiel bei Chronisch Autoallergischer Gastritis und Adrenalitis (ROTTER), Kollagenosen (EVERED, REINLEIN und BERAESTEGUI) und bei gleichzeitiger Primär Chronischer Polyarthrititis (BECKER, TITUS, WOOLNER und FERGUSON).

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Beziehung besteht zwischen dem Ausmaß der Rundzellinfiltration in Schilddrüsen und gleichzeitig bestehenden weiteren pathologischen Schilddrüsenveränderungen. Ferner sollte festgestellt werden, ob bei den Patienten, in deren Operationspräparaten sich eine starke Rundzellinfiltration fand, Besonderheiten der klinischen Daten (Laborwerte, Schilddrüsenfunktionslage) vorlagen und ob die Anamnese Hinweise für andere immunologische Erkrankungen ergab.

Es sollte somit die Frage geprüft werden, ob die lymphocytäre Infiltration lediglich eine "unspezifische (reaktive) Zellinfiltration" darstellt, oder ob sie zu bestimmten klinischen Symptomen in Relation gebracht werden kann.

II. Material und Methode

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir alle Schilddrüsenpräparate aus dem Eingangsmaterial unseres Institutes des Jahres 1976. Insgesamt handelte es sich um die Operationspräparate von 286 Patienten.

Das Operationsmaterial wurde makroskopisch beschrieben und stufenweise aufgeschnitten. Aus jedem Resektionspräparat wurden von verschiedenen Stellen Gewebeproben entnommen, in Kapseln eingelegt, in 4%igem Formalin fixiert und anschliessend in Paraplast eingebettet. Bei doppelseitigen Resektionen erfolgte eine seitengetrennte Aufarbeitung. Von den Blöcken wurden histologische Präparate hergestellt, die generell mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden. In Einzelfällen erfolgten zusätzlich Bindegewebs-, PAS- oder andere Spezialfärbungen. Alle Fälle wurden mikroskopisch nach ihrer lymphocytären Infiltration in ein halbquantitatives Gruppenschema eingeordnet, das Zahl und GröÙe der lymphocytären Infiltratherde berücksichtigt. Diese Einteilung entspricht weitgehend derjenigen anderer Autoren (VOSSMANN und SEE-LIGER, HOFSTÄDTER, AIGNER und ZECHMANN) und umfaßt vier Gruppen.

Gruppe 0: keine oder keine nennenswerte lymphocytäre Infiltration (Abb. 1)

Gruppe 1: geringe lymphocytäre Infiltration mit vorwiegend schütterten Infiltraten (Abb. 2)

Gruppe 2: mittelgradige lymphocytäre Infiltration mit vorwiegend kleinherdigen Infiltraten oder stärkerer diffuser Infiltration (Abb. 3 u. 4)

Gruppe 3: starke lymphocytäre Infiltration mit vorwiegend großen Lymphfollikeln, zum Teil mit Ausbildung von Reaktionszentren, oder sehr starker kleinherdiger und diffuser Infiltration (Abb. 5 u. 6)

Von allen Fällen der Gruppen 2 und 3 wurden die Kranken-

geschichten der betroffenen Patienten, soweit sie uns zugänglich waren, durchgearbeitet und eventuell auffallende klinische Werte, sowie die anamnestischen Angaben erfaßt. Die Schilddrüsenfunktionslage zum Zeitpunkt der Operation mußte meist von den behandelnden Radiologen erfragt werden.

Diese Auswertung konnte bei 19 Fällen der Infiltratgruppe 3 und 35 Fällen der Gruppe 2 durchgeführt werden. Die gleichen Untersuchungen der klinischen Daten wurden bei einem Kontrollkollektiv von jeweils 20 Fällen der Infiltratgruppen 0 und 1 gemacht.

III. Ergebnisse

Morphologie

Die Aufgliederung der untersuchten 286 Fälle nach den histologischen Diagnosen ergibt folgendes Bild:

reine Kolloidstrumen	157
Kolloidstrumen mit Adenomen	68
basedowifizierte Kolloidstrumen	2
reine Adenome	41
Carcinome	6
davon 4 entdifferenzierte und	
2 papilläre Carcinome	
reine Kolloidknoten	7
isolierte Cysten	2
Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto	2
normales Schilddrüsengewebe	1

	Gr. 0	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Summe
reine Kolloidstrumen	60	47	39	11	157
Kolloidstrumen mit Adenomen	30	19	8	11	68
basedowifiz. Kolloidstrumen	1	--	1	--	2
reine Adenome	16	9	12	4	41
Carcinome	1	1	2	2	6
reine Kolloidknoten	4	1	--	2	7
isolierte Cysten	1	1	--	--	2
Thyreoiditis lymphomatosa	--	--	--	2	2
normales Schilddr.gew.	1	--	--	--	1
Gesamt	114	78	62	32	286

Tab. 1: Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen bezogen auf den Grad der lymphocytären Infiltration. Die unterste Zeile gibt die Summe der Fälle in einer Infiltratgruppe an.

Die Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen auf die vier lymphocytären Infiltratgruppen und die Summe der Fälle in den einzelnen Gruppen ist in Tabelle 1 zu sehen.

In 25 Fällen fanden wir meist diskrete histologische Zeichen einer Aktivitätssteigerung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung konnten wir keine besondere Affinität der Lymphocyteninfiltrate zu bestimmten pathologischen Strukturen (z.B. regressive Veränderungen) feststellen. Eine destruktive Infiltration in Schilddrüsenfollikel war nicht abhängig vom Ausmaß der Gesamtinfiltration, vielmehr konnte sie in Einzelfällen auch bei nur geringer lymphocytärer Infiltration festgestellt werden.

Es fiel uns auch bei einigen Fällen mit doppelseitiger Resektion und seitengetrennter Aufarbeitung des Resektionsmaterials eine erhebliche Seitendifferenz der lymphocytären Infiltrate auf.

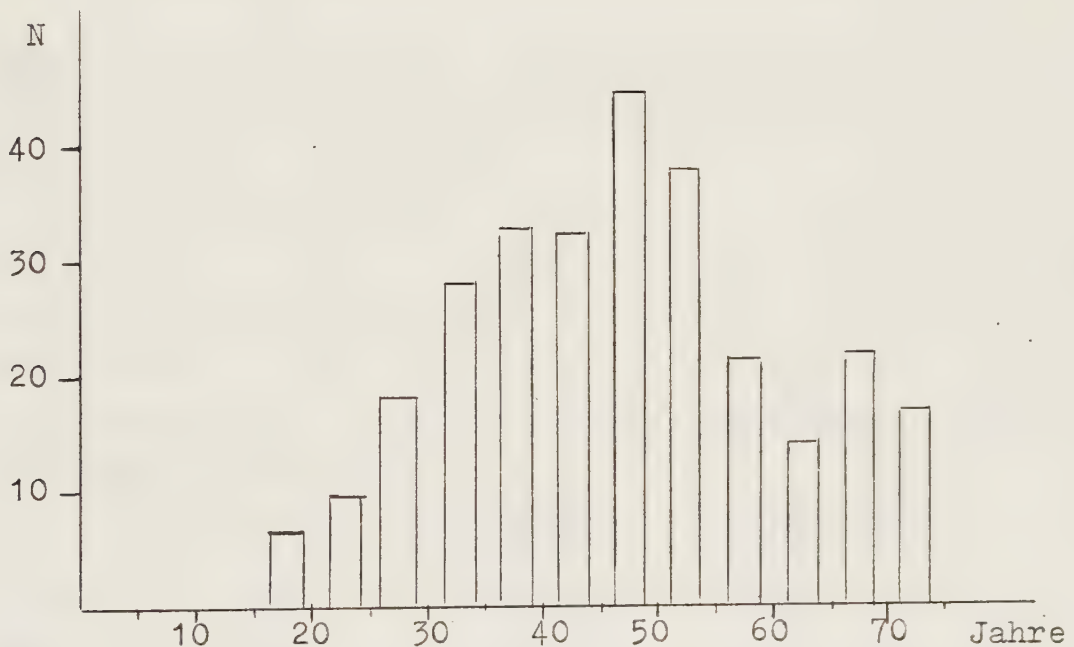
Wir berechneten in Anlehnung an HOFSTÄDTER, AIGNER und ZECHMANN einen sogenannten "Lymphocytenindex", indem wir die Summe der Einzelinfiltrate durch die Zahl der Fälle einer bestimmten Erkrankungsgruppe teilten. Dieser Wert stellt dann ein Maß dar für die durchschnittliche lymphocytäre Infiltration dieser Krankheitsgruppe. Auf diese Weise ist ein einfacher Vergleich der spezifischen Lymphocyteninfiltration möglich.

	Lymphocyten- index
alle 286 untersuchten Fälle	1,04
41 reine Adenome	1,10
6 Carcinome	1,83
2 Thyreoiditiden Hashimoto	3,00
7 Kolloidknoten	1,00
227 Kolloidstrumen	1,00

Die Kolloidstrumen lassen sich noch wie folgt aufgliedern:

	Lymphocyten- index
72 reine Kolloidstrumen	0,93
37 Kolloidstrumen mit Adenomen	0,78
88 Kolloidstrumen mit regres- siven Veränderungen	1,05
29 Kolloidstrumen mit regress. Veränderungen und Adenomen	1,34
2 basedowifizierte Kolloid- strumen	1,00

Die folgenden beiden Graphiken zeigen die Altersverteilung aller untersuchten Fälle (Tab. 2), beziehungsweise die durchschnittliche Lymphocyteninfiltration in Abhängigkeit vom Patientenalter (Tab. 3).



Tab. 2: Anzahl N der Strumektomien in Bezug zum Alter der Operierten. Deutliche Zunahme der Strumektomien im vierten und fünften Dezennium mit einem Maximum zwischen 45 und 50 Jahren; anschliessender Abfall.



Tab. 3: Durchschnittliche lymphocytäre Infiltration in Bezug zum Patientenalter. Anstieg zu Beginn des fünften Dezenniums mit einem Peak zwischen 40 und 45 Jahren. In den höheren Altersgruppen allmählicher Abfall.

Die Karzinomerkrankungen verteilen sich auf das 4., 5., 6., 7. (je 1x) und das 8. Dezennium (2x). Dementsprechend weist auch die lymphocytäre Infiltration der Schilddrüsencarcinome keinen Gipfel in einer Altersgruppe auf.

Die Aufgliederung nach Geschlechtszugehörigkeit ergibt folgendes Verhältnis:

	Gesamtzahl	prozentualer Anteil	Lymphocyten-index
Frauen	245	85,7 %	1,10
Männer	41	14,3 %	0,66

Klinik

Bei der Auswertung der Krankengeschichten wurden folgende, präoperativ bestimmte Blutwerte berücksichtigt: BSG, Hb, Leukocyten- und Erythrocytenzahl. Differen-

tialblutbilder wurden, von Ausnahmen abgesehen, während der Krankenhausaufenthalte nicht erstellt. Eine Aussage über Beziehungen zwischen Lymphocytengehalt des Blutes und lymphocytärer Infiltration der Schilddrüse ist daher nicht möglich. Elektrolytwerte, harnpflichtige Substanzen, sowie Blutgaswerte wurden nicht berücksichtigt.

Es fanden sich bei allen Infiltratgruppen einige uncharakteristische BSG-Erhöhungen, sowie in den Gruppen 0, 1 und 2 je eine leichte Leukocytose (mehr als 10.000 Leukoc./mm³). Bei einer Thyreoiditis Hashimoto fand sich eine leichte Lymphocytose.

Die radiologische Bestimmung der präoperativen Schilddrüsenfunktion ergab folgendes Bild:

	Gesamtzahl	hyper-thyreot	eu-thyreot	hypo-thyreot
Gruppe 0	20	1	19	--
Gruppe 1	20	--	20	--
Gruppe 2	35	2	33	--
Gruppe 3	19	1	18	--

Für diese Kollektive läßt sich ebenfalls ein Lymphocytenindex errechnen:

	Gesamt	hyper-thyreot	eu-thyreot	hypo-thyreot
Lymphoc.-Index	1,57	1,75	1,56	--

Es findet sich ein etwas höherer Index bei den hyperthyreoten Fällen. Ein Vergleich mit den auf Seite 9 und 10 angegebenen Indexwerten ist jedoch nicht möglich, da bei der Auswahl der auf klinische Angaben überprüften Fälle die Gruppen mit mittlerer und starker Lymphocyteninfiltration überrepräsentiert sind (57,4 % gegenüber 32,9 % am Gesamtkollektiv).

Auffallend war eine geringe Übereinstimmung zwischen histologischen Zeichen der Aktivitätssteigerung und radiologisch bestimmter Funktionslage. Nur in einem der 4 hyperthyreoten Fälle fanden sich auch histo-

logisch Zeichen der Aktivitätssteigerung. Umgekehrt waren unter den 94 überprüften Fällen 8 weitere mit histologischen Zeichen der Aktivitätssteigerung bei euthyreoter Funktionslage. Bei Auswertung der Anamnesen fanden sich mehrmals klinische Symptome einer leichten Überfunktion ohne radiologisches oder morphologisches Äquivalent.

In den überprüften Anamnesen fanden sich keine Hinweise auf Krankheiten, denen ein Autoimmunprozeß zugrunde liegen soll, jedoch folgende Erkrankungen, die auf eine veränderte Immunitätslage hinweisen:

Gruppe 3: 1 x "Rheuma", 1 Penicillinallergie,
1 Waschmittelexanthem

Gruppe 2: 2 x "Rheuma", 1 Heftpflasterallergie, 1
Erdbeerallergie, 1 Penicillinallergie

Gruppe 1: 1 Heftpflasterallergie

Gruppe 0: -----

Bei den Angaben "Rheuma" fanden sich in keiner der Krankengeschichten Hinweise, um welche Art einer rheumatischen Erkrankung es sich handelte.

Von Einzelfällen abgesehen wurden bei den Patienten weder bei den Voruntersuchungen, noch während des Krankenhausaufenthaltes Antikörperbestimmungen durchgeführt. Eine Aussage über eventuell erhöhte Antikörpertiter ist daher nicht möglich.

IV. Diskussion

Die Verwendung eines vierstufigen Gruppenschemas zur Klassifizierung der lymphocytären Schilddrüseninfiltrate impliziert eine gewisse Willkürlichkeit bei der Einordnung des Einzelfalles, da eine scharfe Abgrenzung zwischen den einzelnen Infiltrationsgraden nicht möglich ist. Dies zeigt sich insbesondere auch in der Gruppe 3 (starke lymphocytäre Infiltration), in der wir fließende Übergänge bis hin zum Vollbild der Thyreoiditis Hashimoto finden mit Reaktionszentren der Lymphfollikel, Parenchymdestruktion und Bindegewebsvermehrung. Eine Einteilung nach der Zahl der Infiltratherde pro cm^2 (WILLIAMS und DONIACH) berücksichtigt jedoch nicht die Größe des einzelnen Infiltratherdes und erreicht somit auch keine bessere Trennschärfe. Betrachten wir den errechneten Lymphocyten-Index, so fällt ein deutlich gegenüber dem Durchschnitt erhöhter Wert, neben der Thyreoiditis Hashimoto, bei den Carcinomen auf (s. S. 9). Auch von anderen Autoren wird diese häufige Koinzidenz beschrieben (SHANDS, REINLEIN und BERASTEGUI). Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine organspezifische Erscheinung, da lymphocytäre Infiltrate in der Umgebung maligner Tumoren auch in anderen Organen häufig beschrieben werden. Diese Infiltrate werden als Aktivierung der zellulären Immunabwehr gegenüber dem Tumorfremdgewebe gedeutet. Es fiel uns auf, daß es sich bei dem Carcinom ohne lymphocytäre Infiltration (Gruppe 0) um ein frühes Stadium eines reifen papillären Carcinoms und bei dem Tumor mit geringer lymphocytärer Infiltration (Gruppe 1) um ein follikulär und papillär wachsendes Carcinom handelte. Dagegen sind die malignen Tumoren mit mittlerer und starker lymphocytärer Infiltration (Gruppe 2 und 3) entdifferenzierte Carcinome.

Dies entspricht möglicherweise einer forcierten Immunabwehr gegenüber dem stärkeren Fremdgewebscharakter dieser Carcinomverbände. Andererseits handelt es sich auch um schnell wachsende Carcinome mit stärkerer Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms und häufigeren Tumornekrosen. Entsprechend stärker ausgeprägt ist die Sekundärreaktion auf diese Zellnekrosen.

Die erhöhte lymphocytäre Infiltration bei Kolloidstrumen mit Adenomen und regressiven Veränderungen gegenüber dem Gesamtdurchschnitt (s. S. 10) sowie gegenüber den Einzelkomponenten (reine Kolloidstrumen, reine Adenome) fällt auf. Eine Interpretation dieses Befundes ist schwer, insbesondere da keine Affinität der lymphocytären Infiltrate zu bestimmten Strukturen (z.B. regressive Veränderungen) zu erkennen war.

Die geringe Lymphocyteninfiltration der basedowifizierten Kolloidstrumen weicht deutlich vom Ergebnis anderer Autoren (DE GROOT und STANBURY) ab, allerdings ist die Zahl von 2 Basedowstrumen in unserem Untersuchungsmaterial nicht aussagekräftig.

Die Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs entspricht bekannten Werten (Frauen : Männer = 6 : 1). Die durchschnittliche lymphocytäre Infiltration ist bei Frauen deutlich erhöht.

Die Alterskurve zeigt eine gewisse Zunahme der lymphocytären Infiltration mit dem Alter; der Gipfel fällt annähernd mit dem numerischen Verteilungsgipfel zusammen.

Verschiedene Autoren (WOOLNER, MC CONAHEY und BEAHR, REINLEIN und BERASTEGUI, HOFSTÄDTER, AIGNER und ZECHMANN) beschrieben einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktionslage und lymphocytärer Infiltration.

Dies konnte von uns nicht bestätigt werden, da die von uns untersuchten Fälle fast ausschließlich im euthyreoten Bereich lagen. Auch der Anteil der Hyperthyreosen bei den von uns klinisch überprüften Fällen lag nur bei 4,3 %.

Das von BECKER und Mitarbeiter, REINLEIN und BERASTEGUI beschriebene Zusammentreffen von lymphomatösen Thyreoiditiden Hashimoto und anderen Autoimmunkrankheiten, bzw. systematisierten Bindegewebskrankheiten konnte von uns für Patienten mit starker lymphocytärer Schilddrüseninfiltration nicht bestätigt werden. Die in den Krankenblättern gemachte Angabe "Rheuma" findet dabei wegen mangelnder Verifizierung keine Berücksichtigung. Eine Häufung von allergischen Hautreaktionen bei mittlerer und starker lymphocytärer Infiltration weist auf eine stärkere Reaktionsbereitschaft des Immunsystems hin. Auch BEARE beschrieb eine derartige Häufung von Hautallergien bei Struma lymphomatosa.

Da bei den von uns überprüften Patienten in der Regel keine Antikörperbestimmungen durchgeführt wurden, können wir keine Aussage über deren Bedeutung für mittelgradige und starke lymphocytäre Schilddrüseninfiltrate machen. Die postoperative Bestimmung von Autoantikörpern bei einigen exemplarischen Fällen, die histologisch eine mittlere bis starke lymphocytäre Infiltration aufweisen, ist nicht aussagekräftig genug. WITEBSKY und Mitarbeiter beschreiben bereits postoperative Erhöhungen der Antikörpertiter, die sie auf intraoperative Thyreoglobulineinschwemmungen zurückführen.

Dadurch wird ihrer Ansicht nach die Autoimmunisierung eingeleitet. Wir sehen es daher als notwendig an, in der präoperativen Schilddrüsendiagnostik häufiger Antikörperbestimmungen durchzuführen, insbesondere bei Hinweis auf entzündliche Veränderungen. Die von uns erhobenen Befunde lassen eine Aussage über die Bedeutung von Antigen-Antikörper-Reaktionen in der Pathogenese der lymphocytären Schilddrüseninfiltrate nicht zu.

Die zum Teil erheblichen Seitenunterschiede in der lymphocytären Infiltration der Schilddrüsenlappen bei denselben Patienten führen zu der Annahme, daß lokale Veränderungen eine ursächliche Rolle bei der Pathogenese

der Rundzellinfiltrate spielen. Die Ansicht verschiedener Autoren (WITEBSKY und Mitarbeiter, REINLEIN und BERASTEGUI), daß Verletzungen des Epithels der Schilddrüsenfollikel Ursache der Entstehung einer Immunthyreoiditis sind, wird dadurch bestätigt. Die fließenden Übergänge zwischen den Infiltrationsgraden lassen die Vermutung zu, daß es sich um verschiedene Stadien des gleichen Prozesses handelt, wie es WOOLNER, MC CONAHEY und BEAHRS formulierten. Besonders spricht hierfür, daß eine scharfe Abgrenzung von ausgeprägten Rundzellinfiltraten zum Vollbild der Thyreoiditis Hashimoto nicht immer möglich ist.

Die von uns festgestellten 28 Fälle mit starker Lymphocyteninfiltration (ohne Carcinome und Hashimoto-Thyreoiditis) sind nur teilweise als focale Thyreoiditis anzusehen, da es sich häufig bereits um eine diffuse Infiltration handelt. Eine Trennung zwischen diffuser und fokaler Thyreoiditis erscheint uns daher willkürlich und läßt Übergänge unberücksichtigt.

V. Zusammenfassung

Die entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen können wir nach dem histologischen Bild in akute (infektiöse) Thyreoiditis, subakute Thyreoiditis de Quervain, chronische Thyreoiditis Riedel und Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto unterscheiden. Daneben finden sich bei der histologischen Untersuchung von Schilddrüsenoperationsmaterial häufig lymphocytäre Infiltrate unterschiedlicher Intensität, deren Ätiologie und Krankheitswert unklar sind. Starke Infiltration wird auch als chronisch-unspezifische oder lymphatische Thyreoiditis oder als fokale Thyreoiditis bezeichnet.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Lymphocyteninfiltration und malignen Tumoren. Diese Erscheinung ist allgemein bekannt und findet sich auch bei malignen Tumorerkrankungen anderer Organe. Eine eindeutige Beziehung zu anderen, gleichzeitig bestehenden pathologischen Schilddrüsenveränderungen (Kolloidstrumen, Adenome, regressive Veränderungen) ist nicht nachweisbar. Die durchschnittliche lymphocytäre Infiltration ist beim weiblichen Geschlecht stärker, außerdem besteht eine gewisse Zunahme der Infiltration mit dem Alter bei einem Maximum zu Beginn des 5. Dezenniums.

Ein gehäuftes Auftreten von Autoimmunkrankheiten oder systematisierten Bindegewebskrankheiten besteht bei Patienten mit einer starken lymphocytären Schilddrüseninfiltration nicht. Es findet sich jedoch ein gehäuftes Auftreten von allergischen Hautreaktionen, was möglicherweise auf eine stärkere Reaktionsbereitschaft des Immunsystems bei diesen Patienten hinweist. Den von anderen Autoren beschriebenen Zusammenhang zwischen lymphocytärer Infiltration und Schilddrüsenfunktionslage können wir nicht bestätigen. In den von uns überprüften Fällen liegt der Anteil der Euthyreosen

über 95 %; die Anzahl von 2 Hyperthyreosen läßt keine Aussage zu.

Die von uns gefundenen Seitenunterschiede des lymphocytären Infiltrationsgrades bei denselben Patienten spricht dafür, daß lokale Faktoren (Verletzung des Follikelepithels) eine wesentliche Rolle bei der Entstehung dieser Infiltrate spielen.

Die lymphocytäre Infiltration ist häufig nicht herdförmig sondern diffus, ohne daß das Vollbild einer Thyreoiditis Hashimoto vorliegt. Die häufig benutzte Unterscheidung zwischen fokaler und diffuser Thyreoiditis erscheint uns daher zu willkürlich.

Die fließenden Übergänge zwischen starker lymphocytärer Infiltration und dem Vollbild der Hashimoto-Thyreoiditis sprechen für die Ansicht WOOLNER's, daß es sich bei diesen Entzündungsformen um verschiedene Stadien des gleichen pathologischen Prozesses handelt. Vermutlich liegt auch der lymphocytären Infiltration zahlreicher Schilddrüsenresektionspräparate ein Autoimmunprozeß zu Grunde.

VI. Literaturverzeichnis

1. BEALL, G.N. and SOLOMON, D.H.: Immunologic Features of Thyroid Disease.
Postgraduate Medicine 54, 181 (1973)
2. BEARE, L.B.: Lymphadenoid Goitre (Hashimoto's Disease).
A Clinicopathological Study.
Brit. Med. J. 480-486 (1958)
3. BECKER, K.L., FERGUSON, R.H. and MC CONAHEY, W.M.:
The Connective Tissue Diseases and Symptoms associated
with Hashimoto's Thyreoiditis.
New Engl. J. Med. 268, 277 - 280 (1963)
4. BECKER, K.L., TITUS, J.L., WOOLNER, L.B. and
FERGUSON, R.H.: Thyreoiditis and Rheumatoid Arthritis.
Proc. Mayo Clin. 38, 125 - 129 (1963)
5. BOMASH, N.Y.: Morphological Signs of Hashimoto's
Goitre. Arch. Path. (Moskau) 28, Nr. 10, 27-32 (1966)
zit. nach Berichte allgem. u. spez. Path. 73 187 (1967)
6. CALDER, E.A., and PENHALE, W.J.: Lymphocyte-Dependent
Antibody-Mediated Cytotoxicity in Hashimoto's Thyreoiditis.
Clin. and Experim. Immun. 14, 153 - 158 (1975)
7. CHOMETTE, G., AURIOL, M., BROCHERIOU, G. et
PINAUDEAU, Y.: La "thyroidite" lymphocytaire latente
chez le vieillard. Etude morphologique et signification.
Ann. path., N.S., 11, 55 - 68 (1966)
8. CZAKO, L. and LASZIO, F.A.: Familiäres Vorkommen der
Hashimoto Thyreoiditis.
Endokr. 59, 77 - 83 (1972)
9. DE GROOT, L.J. and STANBURY, J.B.: The Thyroid and Its
Diseases.
4th Ed. John Wiley a. Sons, New York: (1975)
10. EVERED, O.: Diseases of the Thyroid.
Wiley Medical, New York: (1976)
11. FATOURECHI, V., WOOLNER, L.B. and MC CONAHEY, W.M. :
Hyperthyroidism associated with Histologic Hashimoto's
Thyreoiditis.
Mayo Clin. Proc. 46, 682 - 689 (1971)

12. FEDERLIN, K.: Endokrine Drüsen
In: Vorlaender, K.-O., Praxis d. Immunologie,
S. 404 - 430
Thieme, Stuttgart (1976)
13. Fifth International Thyroid Conference, Rome 1965
Current Topics in Thyroid Research: Proceedings.
Cassano, C. and Andreoli, M., M. Eds.: (1966)
14. FISCHER, R.: Allgemeine Immunologie und Immunpathologie
In: Eder, M. und Gedigk, P.: Lehrbuch der Allgemeinen
Pathologie und der Pathologischen Anatomie, S. 179-206
Springer: Berlin - Heidelberg - New York (1977)
15. FISHER, D.A., ODDI, T.H., JOHNSON, D.E. and NELSON,
J.C.: The Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis.
J. Clin. Endocr. 40, 795-801 (1975)
16. FREYSCHMIDT, P.: Schilddrüsenerkrankungen.
Georg Thieme, Stuttgart (1968)
17. FURZYFER, J., KURLAND, L.T., WOOLNER, L.B., ELVEBACK,
L.R. and MC CONAHEY, W.M.: Hashimoto's Thyroiditis in
Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1967.
Mayo Clin. Proc. 45, 586-596 (1970)
18. GAGLIARDI, C.: Contributo allo studia della tireopatia
linfatica.
Chir. e Pat. sper. 4, 492-512 (1965), zit. nach
Berichte allgem. u. spez. Path. 33, 222 (1957)
19. HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und
der Pathologischen Anatomie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York: (1968)
20. HARRIS, M.: The Cellular Infiltrate in Hashimoto's
Disease and Focal Lymphocytic Thyroiditis.
J. Clin. Path. 22, 326-333 (1969)
21. HASHIMOTO, H.: Zur Kenntnis der lymphatischen
Veränderungen der Schilddrüse.
Archiv f. klin. Chir. 97, 219-248 (1912)
22. HEIMPEL, H. und MÜLLER, W.: Die Immunthyreoiditis.
In: Heilmeyer, L., Schoen, R., de Rudder, B. und Prader,
A.: Ergebnisse der Inneren Medizin, Band 19, 380-445,
Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg: (1963)
23. HOFSTÄDTER, F., AIGNER, F. und ZECHMANN, W.: Lymphocyten-
herde in normalen und pathologisch veränderten Schild-
drüsen.
Verh. d. Deut. Ges. f. Path., 61. Tagung, 323-328 (1977)

24. KETTLER, H.: Lehrbuch der speziellen Pathologie.
Gustav Fischer, Stuttgart: (1976)
25. KITAMURA, SH.: Three Autopsy Cases of Chronic Thyroiditis associated with other Diseases.
Acta path. jap. 18, 508-511 (1968)
26. MASI, A.T., HARTMANN, W.H., HAHN, B.H., ABBEY, H.
and SHULMAN, L.E.: Hashimoto's Disease.
A Clinicopathological Study with matched Controls.
Lack of Significant Association with other "Autoimmune"
Disorders.
Lancet I, 123-126 (1965)
27. MEISTER, E.: Zur Lehre der aseptischen chronischen
Thyreoiditis.
Endokrinologie 44, 13-29 (1963)
28. MÜLLER, W.: Immunogene Schilddrüsenerkrankungen.
Internist 11, 17-25 (1970)
29. MULHERN, L.M., MASI, A.T. and SHULMAN, L.E.:
Hashimoto's Disease. A Research for Associated Disorders
in 170 Clinical Detected Cases.
Lancet II, 508-512 (1966)
30. NILSSON, G.: Lymphoid Infiltration in Toxic Goitres
Studies with Fine Needle Biopsy.
Acta endocrin. 71, 480-490 (1972)
31. REINLEIN, J.M.A. und BERAESTEGUI, V.N.: Thyreoiditis
und Autoimmunisation.
MMW 829-840 (1967)
32. ROITT, I.M., DONIACH, D., CAMPBELL, P.N. and HUDSON,
R.V.: Autoantibodies in Hashimoto's Disease (Lymphadenoid Goitre).
Lancet II, 820-821 (1965)
33. ROTTER, W.: Lehrbuch der Pathologie für den ersten
Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
K. Schattauer; Stuttgart (1978)
34. SHANDS, W.C.: Carcinoma of the Thyroid in Association
with Struma Lymphomatosa (Hashimoto's Disease).
Ann. Surg. 151, 675-682 (1960)
35. SIMMONDS, M.: Über lymphatische Herde in der Schilddrüse.
Virchows Archiv path. Anat. 211, 73-89 (1913)

36. SCHADE, R.O.K., OWEN, S.G., SMART, G.A. and HALL, R.:
The Relation of Thyroid Autoimmunity to Round-Cellled
Infiltration of the Thyroid Gland.
J. Clin. Path. 13, 499-501 (1960)
37. VOSSMANN, H. und SEELIGER, H.: Rundzellinfiltrate in
einem unausgesuchten Kontingent operativ entfernter
Strumen.
Endokrinologie 54, 238 (1969)
38. WALTHARD, B.: Die Schilddrüse
In: Doerr, W., Seifert, G. und Uehlinger, E.:
Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 4,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York: (1969)
39. WARNATZ, H.: Immunität
In: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie
Thieme, Stuttgart (1976)
40. WILLIAMS, E.D. and DONIACH, I.: The post-mortem
Incidence of Focal Thyroiditis.
J. Path. Bact. (Edinb.) 83, 255-264 (1962)
41. WITEBSKY, E., ROSE, N.R., PAINE, J.R. and EGAN, R.W.:
Thyroid specific Autoantibodies.
Ann. New York Acad. Sci. 69, 669-677 (1957)
42. WITEBSKY, E., PAINE, J.R., TERPLAN, K., ROSE, N.R. and
EGAN, R.W.: A Clinical Study of Chronic Noninfectious
Thyroiditis and Autoimmunisation.
Surgery (St. Louis) 42, 799-813 (1957)
43. WOOLNER, L.B., MC CONAHEY, W.M. and BEAHRS, O.H.:
Struma lymphomatosa (Hashimoto's Thyroiditis) and
related Thyroidal Disorders.
J. Clin. Endocrin. 19, 53-83 (1959)
44. YAGAWA, K.: Histopathological Study of Thyroiditis.
Special Reference to Its Classification.
Acta path. jap. 18, 491-496 (1968)

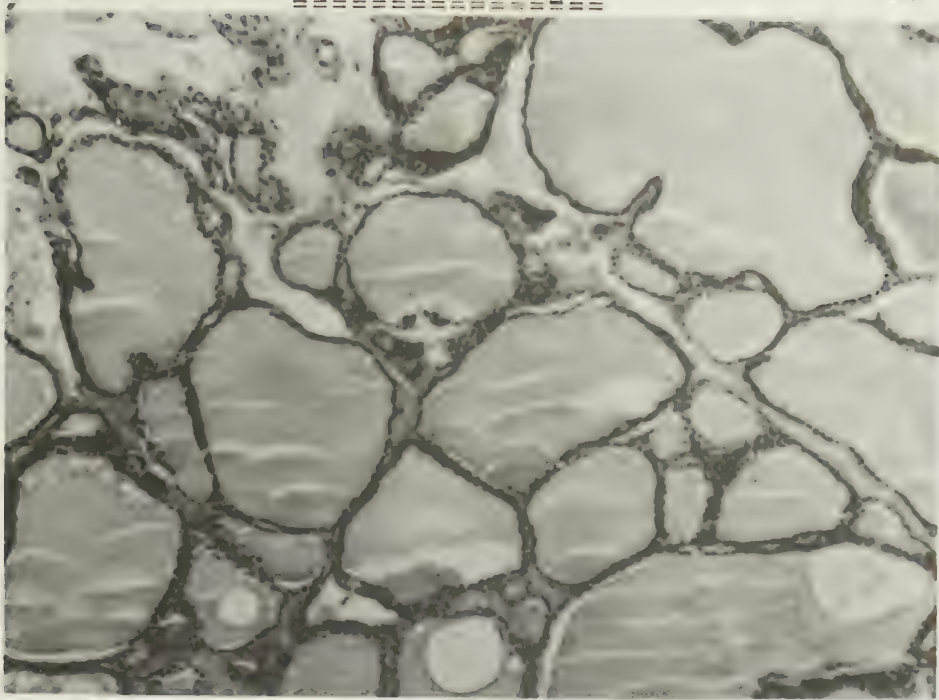


Abb. 1

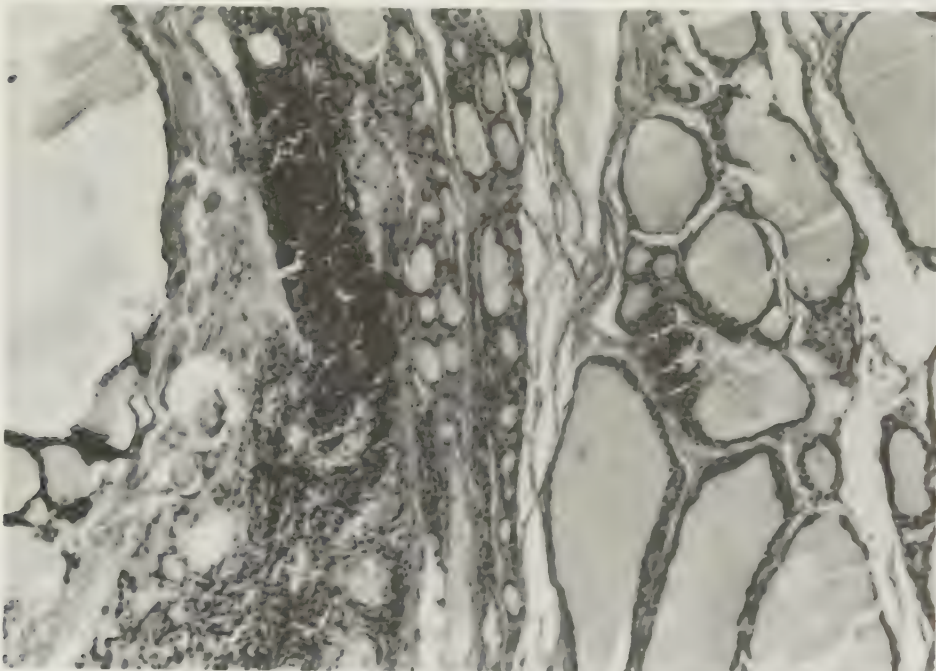


Abb. 2

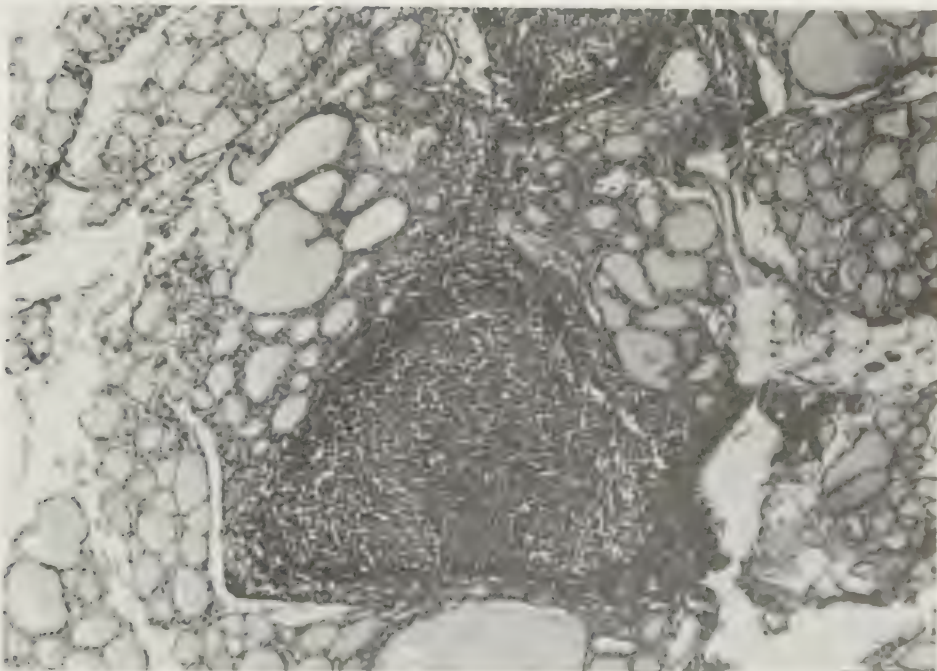


Abb. 3

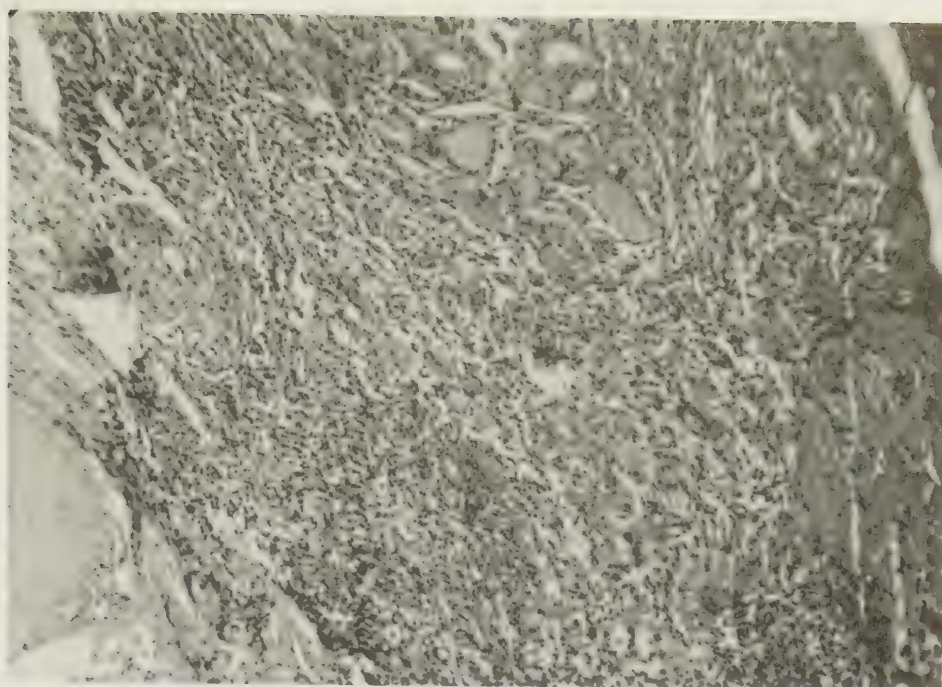


Abb. 4

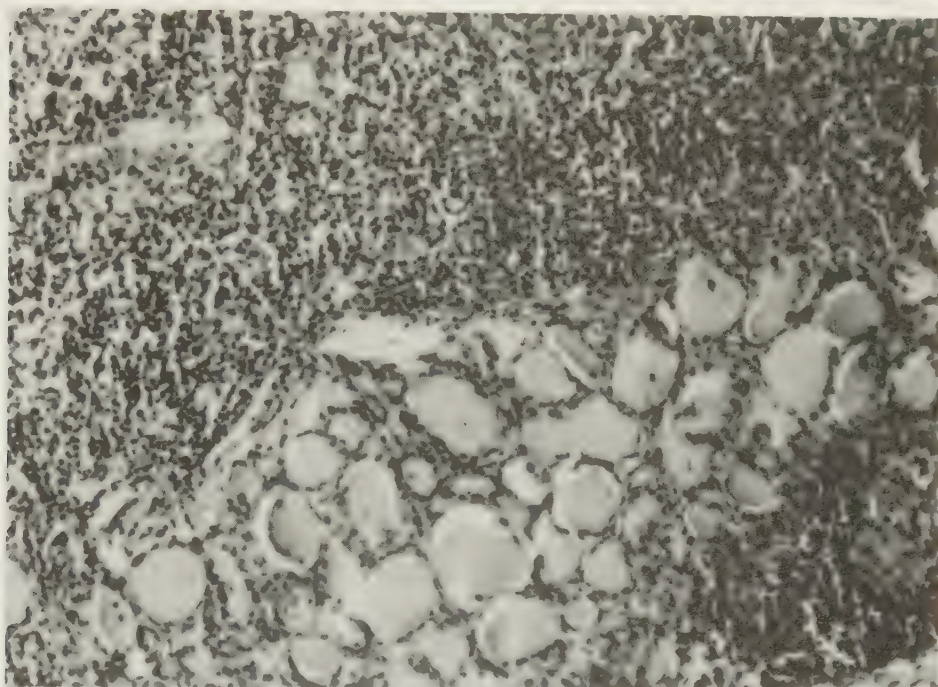


Abb. 5

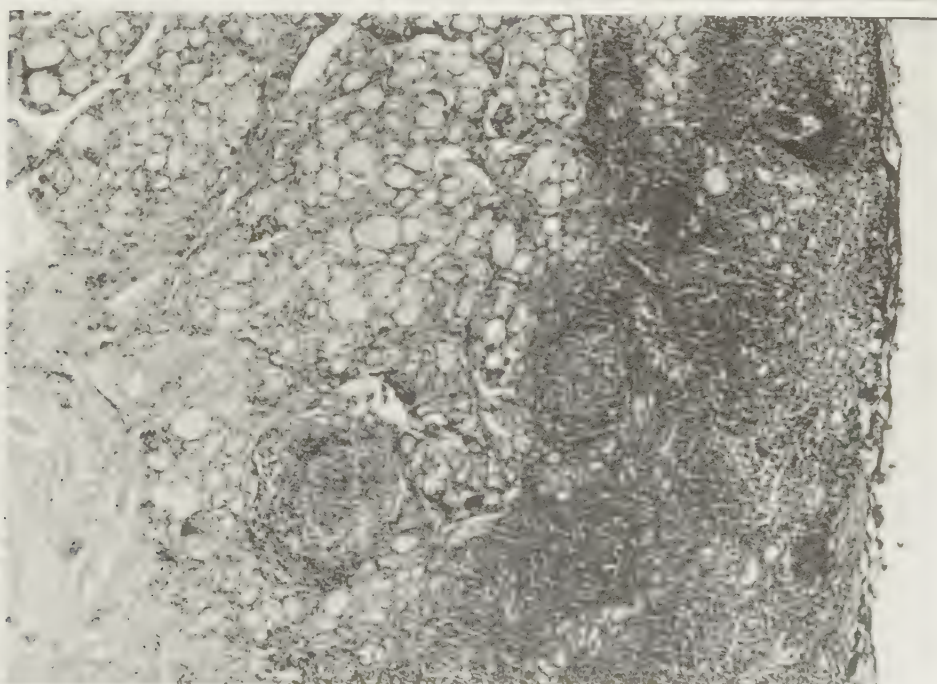


Abb. 6

VII. Legenden zu den Abbildungen

- Abb.1 : Schilddrüse, Gruppe 0 : Keine lymphocytäre Infiltration. Makrofollikuläre Kolloidstruma.
H.E. 350 fach
- Abb.2 : Schilddrüse, Gruppe I : Herdförmige, insgesamt geringe lymphocytäre Infiltration. Makro- et mikrofollikuläre Kolloidstruma.
H.E. 350 fach
- Abb.3 : Schilddrüse, Gruppe II : Fokale, zumeist solitäre Lymphocyten-Infiltrate und einzelne Lymphonoduli bei Kolloidstruma.
H.E. 145 fach
- Abb.4 : Schilddrüse, Gruppe II : Diffuse und bereits erhebliche Lymphocyten-Infiltration einer euthyreoten Kolloidstruma.
H.E. 350 fach
- Abb.5 : Schilddrüse, Gruppe III : Massive diffuse lymphocytäre Infiltration einer euthyreoten Kolloidstruma.
H.E. 450 fach
- Abb.6 : Schilddrüse, Gruppe III : Massive diffuse u n d follikuläre lymphocytäre Infiltration einer euthyreoten Struma.
H.E. 145 fach

VIII. Lebenslauf

Am 5.9.1948 wurde ich in Reutlingen geboren.

Eingeschult wurde ich 1955 in der Volksschule in Kelkheim/Ts. Durch Umzug bedingt wechselte ich mehrmals die Schule und legte im Juli 1967 das Abitur an der Tilemannsschule in Limburg/Lahn ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Ich blieb während des gesamten Studiums in Marburg und legte nach dem Wintersemester 1969/70 das Physikum und im Sommer 1973 das Staatsexamen ab, das ich im Januar 1974 beendete. Ich arbeitete während meiner Medizinalassistentenzeit auf der Medizinischen und Chirurgischen Abteilung des Herz-Jesu-Krankenhauses in Dernbach. Am 1.5.1975 erlangte ich meine Approbation als Arzt. Bis zum 31.10.75 arbeitete ich noch als Assistenzarzt auf der Medizinischen Abteilung des o.g. Hauses.

Danach erfolgte meine Einberufung zur Ableistung des Grundwehrdienstes. Ich wurde während der Dienstzeit als Truppenarzt bei einer Kampfeinheit eingesetzt. Meine Dienstzeit endete am 31.1.1977.

Nach zweimonatiger Tätigkeit in der Praxis meines Vaters arbeitete ich vom 1.4.77 bis zum 30.6.78 im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Frankfurt-Höchst.

Ich strebe eine Weiterbildung zum Facharzt für Chirurgie an.



Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Zimmermann, Direktor des Pathologischen Institutes am Akademischen Lehrkrankenhaus Frankfurt/M.-Höchst danke ich für die Erteilung des Themas sowie für seine Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. Schoen, Chefarzt der Chirurgischen Klinik des Akademischen Lehrkrankenhauses Frankfurt/M.-Höchst und Herrn Prof. Dr. med. J. Hartleib, ärztlicher Direktor des Kreiskrankenhauses und Akademischen Lehrkrankenhauses Main-Taunus in Bad Soden danke ich für die Überlassung von Krankengeschichten.

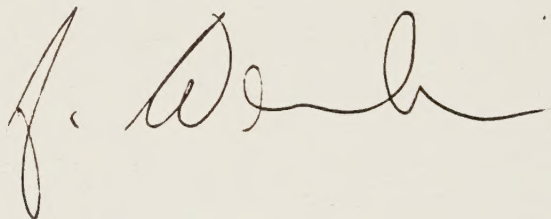
Herrn Dozent Dr. med. J. Klemencic, Chefarzt des Radiologischen Zentralinstitutes des Akademischen Lehrkrankenhauses Frankfurt/M.-Höchst sowie den Fachradiologen Herren Dr. med. Bock und Dr. med. Hasse, beide in Frankfurt/M.-Höchst, danke ich für die Überlassung klinisch-radiologischer Daten.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt/M. zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Über lymphocytäre Infiltrate in Schilddrüsen-Resektionspräparaten und Beziehungen zu klinischen Daten (eine vergleichende morphologisch-klinische Studie)" im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Frankfurt/M. Höchst unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Zimmermann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, August 1978

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'F. Deh' or similar, written in a cursive style.

